

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE 292^{N°}

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

William MARIE-NELLY

Né le 18 octobre 1907 à Changai (Chine)

Le Chlorhydrate de Sulfamido-Chrysoïdine

dans le

TRAITEMENT MÉDICAL
DES PLEURÉSIES PURULENTES
A STREPTOCOQUES

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1936

912

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

William MARIE-NELLY

Né le 18 octobre 1907 à Changai (Chine)

Le Chlorhydrate de Sulfamido-Chrysoïdine

dans le

**TRAITEMENT MÉDICAL
DES PLEURÉSIES PURULENTES
A STREPTOCOQUES**

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1936

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie.....	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOUIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive.....	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.
	Maurice VILLART
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUEJOL. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHET..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale
 BESANÇON.... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 FONZELOT Clinique médicale.
 PUYVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROCC Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE... Puériculture.
 RUPPE..... Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON BEAU-PÈRE

A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

De la Clinique des Maladies Infectieuses

Officier de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

En témoignage de notre profond respect et de notre gratitude pour le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

I. INTRODUCTION

La lutte contre les affections bactériennes a été dominée entièrement ces dernières années par la vaccinothérapie et la sérothérapie, par les travaux de Roux et de Von Behring.

Pourtant, les premiers bactériologues se sont adressés à l'agent chimique espérant trouver en lui le principe neutralisant, antiseptique du germe microbien, mais inoffensif pour les tissus.

La chimiothérapie, en réalité, est utilisée depuis de longs siècles : lorsqu'on traitait autrefois le paludisme par la poudre de quinquina ou par l'arsenic, la syphilis par le mercure, on faisait déjà de la chimiothérapie. Mais il ne s'agissait là que de méthodes empiriques et ce n'est qu'en 1910 qu'Erlich et Hata, dans leurs travaux sur la spirillose expérimentale, leurs essais de traitement de certaines trypanosomiasés par le trypanroth donnent vraiment naissance à la chimiothérapie ; ils l'illustrent par la préparation des précieux arsénobenzènes.

On s'adressait ainsi aux protozoaires, mais, dès que

l'on tentait de s'attaquer de la même façon aux affections microbiennes, l'échec était probant : plus de 200 matières colorantes furent essayées sans grand résultat.

La préparation par Mietzsch et Klarer en 1932 des azoïques sulfamidés marque donc une étape importante dans l'histoire de la chimiothérapie surtout qu'elle s'adresse au germe le plus redoutable et le plus fréquent de la pathologie médicale et chirurgicale : le streptocoque.

C'est Domagk en Allemagne qui s'attaqua résolument à la question du traitement des infections dues aux cocci par un agent chimique.

Il s'adressa d'abord à une série de dérivés de l'or, mais il y renonça en raison de la toxicité du produit et de la nécessité d'une dose trop élevée et trop prolongée pour obtenir des résultats satisfaisants.

Il élimina encore les dérivés acridiniques et pensa à certains corps azoïques basiques.

En 1913 déjà, Eisenberg avait expérimenté le 2 — 4 diaminobenzène connu sous le nom de chrysoïdine employé industriellement pour la coloration des laines et au laboratoire pour la coloration des bactéries.

De 1913 à 1930, la série des dérivés azoïques basiques fut complétée (Lochmann, Ulrich) et les corps obtenus servirent comme antiseptiques urinaux.

Domagk s'est appliqué à créer un groupe d'azoïques très peu toxiques, n'ayant pas d'action antiseptique *in vitro* sur le streptocoque, mais ayant une action nette sur l'animal de laboratoire.

C'est de lui que nous nous réclamons surtout au cours de cet exposé, pour toute la partie expérimentale.

II. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DU NOUVEAU COLORANT

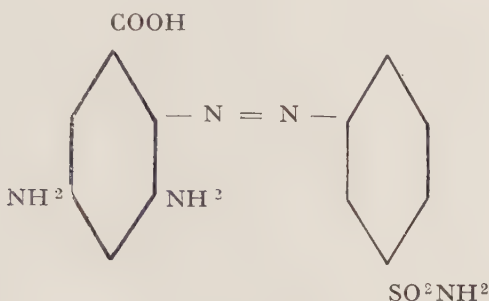
Il s'agit d'une classe nouvelle de colorants amino-azoïques caractérisés par le groupement sulfamido.

Gerhard Domagk, dans un travail paru en 1935, fait connaître au monde scientifique médical qu'il est désormais possible de guérir l'infection streptococcique de la souris en lui administrant soit par injection sous-cutanée, soit *per os* un composé azoïque : le chlorhydrate de 4 sulfamido 2 — 4 diaminobenzène dénommé prontosil ou streptozan.

Levaditi et Vaisman, dans un article de la *Presse Médicale* du 25 décembre 1935, rendent compte de la streptococcie expérimentale et de l'action curative et préventive de ce produit et de quelques dérivés similaires.

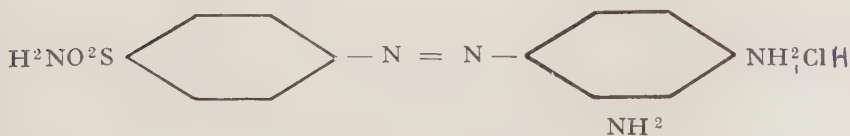
Parmi ces dérivés de la même famille ils en nomment 4 dont 2 sont inefficaces, l'un d'un pouvoir curatif médiocre, et l'autre d'un pouvoir analogue au colorant étudié : sa formule y ressemble beaucoup ;

c'est l'azoïque IV ou sel de sodium de l'acide 4 sulfamido phénylazo 3 — 5 diaminobenzoïque :



Quant à la formule véritable du chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine, rapportons-nous en au travail de Huguenin : le corps fait partie de même que l'azoïque IV, de cette nouvelle classe de composés diazoïques qui a deux groupements amine dans l'un des noyaux et la fonction sulfamide dans l'autre noyau. Cette dernière fonction sulfamide semble toujours, d'après Huguenin, avoir un rôle prépondérant.

Ce corps, poudre rouge bien cristallisée, soluble à raison de 2 gr. 5 par litre d'eau, assez soluble dans l'alcool et l'acétone et fondant à 243° possède la formule.



Gerhard Domagk a employé le chlorhydrate de sulfamido diaminobenzène, poudre d'une couleur jaune orange dont le point de fusion est de 274° à 251° et qui est soluble dans l'eau surtout après chauffage préalable. Il s'adresse à des cultures de streptocoques hémolytiques d'origine humaine (septicémie ou érysipèle) cultures en bouillon œufs âgées de 24 h. qu'il administre à des souris blanches par voie intrapéritonéale à la dose de 1 p. 1.000 à 1 p. 10.000.

Les animaux succombent en 24 h. à 48 h. par suite d'une péritonite et d'une septicémie streptococciques, les cocci en chaînettes pouvant être décelés sur coupes dans la plupart des organes.

Or, si à de telles souris on administre des doses parfaitement tolérées du composé azoïque on constate, soit une survie prolongée des sujets traités, soit leur guérison définitive.

L'action thérapeutique se manifeste encore si la dose de médicament n'est que de 1/100 ou de 1/500 de la quantité parfaitement supportée.

L'examen des frottis d'exsudat péritonéal révèle une différence frappante entre les sujets traités et les témoins. Les figures qui accompagnent les travaux de G. Domagk sont des plus démonstratives, en montrant que, si l'exsudat est fort riche en streptocoques et contient des leucocytes dégénérés chez les souris-test, par contre, chez les muridés ayant reçu du

prontosyl, il y a absence totale de cocci et grande richesse en gros monocytes. L'auteur a enregistré des résultats comparables dans l'infection staphylococcique du lapin, mais nul effet dans les pneumococcies et autres maladies expérimentales, d'où il ressort que les propriétés thérapeutiques du dérivé azoïque sont assez rigoureusement spécifiques.

Ajoutons que ce dérivé n'est pas nocif ainsi qu'il résulte des expériences de Weese et Hecht sur le chat et le lapin.

Les travaux allemands ont servi de base à l'étude du colorant azoïque. Disons tout de suite que le produit français, exactement semblable au prontosyl, porte le nom d'azoïque I ou de chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine.

C'est toujours aux travaux de MM. Levaditi et Vaisman que nous nous rapporterons pour son étude expérimentale.

III. STREPTOCOCCIES EXPÉRIMENTALES ET CHLORHYDRATE DE SULFAMIDO CHRYSOÏDINE

Les essais de ces auteurs ont été commencés en avril 1935, et ont été relatés successivement à l'Académie des Sciences le 13 mai 1935, et à la Société de Biologie le 29 juin 1935.

Quelle est la tolérance du médicament ?

a. *Souris*. — La tolérance n'est limitée que par la solubilité de l'azoïque dans l'eau et le volume de liquide que l'on peut injecter sans inconvénient sous la peau d'une souris ; soit, au maximum, 2 cc. représentant 0 gr. 005 du produit. L'injection peut être répétée quotidiennement pendant les 2, 3 ou 5 premiers jours sans que l'animal en souffre. La coloration jaune orange des téguments est quasi instantanée et l'apparition de l'azoïque dans les urines peut être constatée dès la première demi-heure. Nulle altération des organes pouvant être mise sur le compte du médicament, l'examen des coupes en congélation révèle une teinte jaune diffuse des éléments cellulaires et

parfois des granulations oranges dans les leucocytes.

La tolérance *per os* est aux environs de 0 gr. 005 pour une souris de 20 gr.

b. *Lapin*. — On peut injecter par voie intra-veineuse sans danger ni perte de poids 0 gr. 0125 à 0 gr. 025 par kgr. Aucun choc même à injections répétées quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

c. *Singe*. — Administré à la dose journalière de 0 gr. 06 p. 1.000 (utilisée en posologie humaine) au *Macacus rhésus* se révèle parfaitement inoffensif après 12 ingestions.

Ainsi concluent les auteurs quelles que soient les conditions expérimentales, et, conformément aux affirmations de G. Domagk, l'azoïque I, comme d'ailleurs tous ses succédants, paraît dépourvu de toxicité pour la souris, le lapin et le singe.

Action curative

Elle est fonction de la virulence des souches employées. La plupart des essais procédés par Levaditi et Vaisman ont été effectués avec la souche hémolytique M et des souches hautement virulentes telle que la souche L² qui, en injection intra-péritonéale, tue la souris en 2 jours en la dose de 0 cc. 3 d'une dilution au 1 p. 100.000⁶.

Or, les constatations microscopiques chez les souris ayant succombé par la suite de l'inoculation de ces diverses souches streptococciques ne varient guère quelle que soit la souche utilisée. Mais, ce qu'il nous faut noter tout de suite, c'est que l'exsudat coelomique de ces souris mortes de septicémie streptococcique renferme de nombreux leucocytes polynucléaires en grande partie lysés, de rares monocytes et des quantités incalculables de streptocoques qui sont *nettement encapsulés*, fait important sur lequel nous aurons à revenir ultérieurement.

La méthode employée expérimentalement par les auteurs est celle de l'injection et du traitement simultanés. La technique utilisée fut en général : inoculation de la culture streptococcique dans le péritoine et injection du dérivé azoïque par voie sous-cutanée, toutes deux pratiquées simultanément.

Le traitement fut continué 2, 3 ou 5 jours. Les résultats furent jugés par la survie des sujets, le sort des streptocoques dans la cavité coelomique et la dispersion de l'infection (cultures du sang et des organes, examens histologiques).

L'ensemble des résultats obtenus sur les différents animaux avec les souches différentes permet de constater que « l'effet thérapeutique de l'azoïque I se « traduit soit par une survie, d'une durée éminemment « variable, des animaux lesquels succombent de septi-

« cémie streptococcique quelques jours après les « témoins, soit par leur guérison définitive ».

Le pourcentages des stérilisations totales a été de 75 p. 100, mais *jamais de 100 p. 100*. Il y a inévitablement des séries d'essais qui fournissent des effets curatifs meilleurs que d'autres sans que l'on sache exactement pourquoi.

Ainsi nous nous trouvons devant des faits qui n'offrent aucune analogie avec ce que nous enseigne la chimiothérapie classique. Les auteurs précisent en effet que l'on n'a jamais observé une semblable inconstance dans les effets curatifs ou préventifs des médicaments spécifiques quels qu'ils soient : arsenic, antimoine, bismuth, etc. Ici, le dosage est en parfaite harmonie avec le potentiel thérapeutique du composé étudié, la grande majorité des animaux de la même espèce infectés avec le même germe, réagissent de la même façon. Dans le domaine des azoïques, le mécanisme d'action est tout différent.

Le rôle prépondérant de l'organisme dans la lutte chimiothérapique qu'il engage contre le streptocoque saute aux yeux : Domagk, Levaditi et Vaisman le soulignent à plusieurs reprises.

Il était logique de penser devant l'effet variable et incomplet d'une même dose de médicament à l'égard d'une souche streptococcique hautement virulente, que les résultats thérapeutiques seraient

meilleurs en s'adressant à des streptocoques moins pathogènes. Or, il n'en a rien été, au contraire ; une souche de streptocoque G n'a donné que 37 p. 100 de guérisons ; une souche V a fourni des résultats encore moins satisfaisants. Les auteurs précités ont mis en lumière ce fait dans une note du 29 juin 1935. Nitti et Bovet vont plus loin et, dans la séance du 20 juillet 1935 de la Société de Biologie, en confirmant les données relatives par Domagk font preuve d'un septicisme tant soit peu exagéré au sujet des propriétés thérapeutiques des azoïques. Levaditi et Vaisman trouvent qu'ils ne tiennent pas assez compte, en l'occurrence, d'infections expérimentales d'une extrême violence et qu'une survie ne fut-ce que de quelques jours est un indice sûr de l'activité chimiothérapique du produit.

Il est indiscutable que toute étude expérimentale loyale comporte une série d'échecs. Il en est de même lorsqu'on passe dans le domaine humain et nous rapporterons, par la suite, des cas où l'on se trouve en présence de succès très relatifs, si l'on compare surtout la virulence de l'affection en cause et la résistance de l'organisme.

Le domaine de la thérapeutique humaine ne comporte pour ainsi dire pas d'arme toute puissante par laquelle, *dans tous les cas* l'agent pathogène sort réduit irrémédiablement.

Dans le cas qui nous intéresse nous nous rangeons entièrement à l'avis des auteurs qui concluent que le « *phénomène paraît dominé non seulement par le degré de l'activité pathogène du germe en jeu, mais encore par le nombre des éléments microbiens auquel le pouvoir défensif du complexe organisme, médicament doit faire face* ». ».

Si l'on étudie l'effet curatif des dérivés azoïques du point de vue histo-pathologique, on remarque d'après G. Domagk les faits suivants :

a. Chez les muridés ayant succombé à l'infection streptococcique, l'exsudat péritonéal contient d'innombrables cocci en chaînettes et des polynucléaires lysés.

b. Chez les animaux en voie de guérison thérapeutique, le liquide coelomique renferme de rares polynucléaires, de nombreux macrophages et lymphocytes et apparaît exempt de streptocoques. Dans les divers organes : foie, rate, poumons, cœur, rein aucune méthode histologique, même la plus fidèle (coloration au bleu de Unna, éosine-orange) ne permet de déceler des streptocoques et des altérations microscopiques. « Les tissus sont littéralement normaux comme si le « médicament avait entravé complètement la dispersion du germe dans l'ensemble de l'organisme ».

Action préventive

Cette partie de l'expérimentation a été moins bien traitée par les auteurs : les mêmes réserves devront par la suite être faites à ce sujet tant du point de vue humain que du point de vue expérimental.

Les auteurs indiquent seulement que le dérivé azoïque injecté 2 ou 3 jours avant l'infection, réalise soit la guérison complète, soit un retard manifeste dans les délais de mortalité. La prophylaxie est nettement inopérante si l'inoculation du streptocoque a lieu vers le huitième jour alors que l'élimination du colorant est complète. La prévention apparaît également si le médicament est administré *per os*.

Spécificité

Les différents essais ont porté sur le staphylocoque avec le lapin,

sur le bacille de Friedlander,

le parathypique B et le bacille pseudotuberculeux avec la souris.

Les souris traitées par l'azoïque I ou l'azoïque IV ou encore par le prontosil et inoculées de streptocoques surmontent l'infection streptococcique, mais peuvent succomber à une septicémie parathyphique spontanée.

Les azoïques n'ont aucune action sur l'évolution des maladies à ultra-virus telles que l'herpès ou la maladie de Nicolas Favre.

Les auteurs en concluent que la spécificité élective de l'action thérapeutique des azoïques étudiés ne fait donc aucun doute.

IV. MODE D'ACTION DU CHLORHYDRATE DE SULFAMIDO CHRYSOÏDINE DANS L'ORGANISME

Domagk a bien montré que les composés azoïques, en particulier le prontosil n'exerçait aucune action microbicide dans le tube à essais. De même des streptocoques imprégnés au préalable par l'azoïque I par contact prolongé à 37°, continuent à être parfaitement pathogènes pour la souris.

Nous nous trouvons donc en présence d'un corps chimique qui ne possède pas de qualités germicides *in vitro* et qui exerce une action curative manifeste dans l'organisme vivant.

Le sang total d'une souris imprégnée par un azoïque est incapable de conférer l'état réfractaire anti-streptococcique à un autre sujet neuf de la même espèce.

Les animaux ayant résisté à la maladie expérimentale grâce au traitement ne sont pas devenus résistants à une inoculation d'épreuve pratiquée quelque temps après.

Levaditi et Vaisman complètent ces faits expérimentaux en soumettant au traitement azoïque une série de souris du même âge et du même poids ; vers les 7^e, 8^e ou 10^e jours, un tri se fait parmi les animaux plus ou moins receptifs. Les premières succombent au bout de quelques jours, les autres paraissent en bonne santé.

Ils sacrifient à ce moment « véritablement critique » les animaux survivants et pratiquent des ensemencements avec leur sang, leur liquide péritonéal et leurs organes. Ils constatent alors que certains de ces sujets sont une proie à une infection streptococcique latente alors que d'autres ont été complètement stérilisés.

Il en résulte que « l'évolution du processus présidant « à la destruction médicamenteuse du streptocoque « *in vitro* est lent et progressif. Ce processus ne devient « réellement efficient qu'à la longue et cela après « une période latente, période d'hésitation pendant « laquelle l'équilibre entre les moyens défensifs de « l'organisme et les germes est encore fragile et « instable ».

En cherchant à s'expliquer le mode de réaction de cet organisme, les auteurs ont atteint la clef du problème.

On sait, d'après Bordet, que les germes appartenant au groupe des streptocoques et des pneumocoques

réussissent à se développer dans l'organisme en se défendant contre les phagocytes par les capsules dont ils savent s'envelopper en temps opportun. Or, le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine empêche dans l'organisme l'encapsulation du cocci en chaînettes, le rendent vulnérable et le transforme ainsi en une proie facile pour le phagocyte, cela par des procédés qui nous échappent dans l'état actuel de nos connaissances.

Une hypothèse a été cependant émise : l'azoïque pourrait empêcher l'encapsulation soit en tarissant les sources des principes nécessaires à la formation des capsules, soit en annihilant le potentiel capsulo-génétique du germe lui-même.

Par des expériences nombreuses fort intéressantes dont la plus démonstrative est l'inoculation aux animaux de streptocoques vitalisés et déjà encapsulés entraînant l'échec partiel du traitement azoïque, Levaditi et Vaisman mettent en lumière ce rôle capital de l'encapsulation.

Leurs conclusions sont exactement celles-ci :

« Le sort définitif de la thérapeutique par les
« composés azoïques dépendra du potentiel de l'orga-
« nisme même. Si ce potentiel est déficient *ab ovo*,
« l'efficacité curative sera elle-même déficiente. L'in-
« fection mortelle aiguë sera transformée en infection
« latente jusqu'au jour où le germe, temporairement
« emprisonné par les phagocytes, réussira à s'en

« libérer, à s'encapsuler et à pulluler à son aise. La
« stérilisation totale ne sera obtenue que si le poten-
« tiel de résistance de l'animal, et l'action capsulo-
« génétique du médicament réunis, se trouvent portés
« au maximum ».

Dès lors nous comprenons que l'application de ce médicament en clinique qui exerce son effet curatif non pas comme un antiseptique mais comme une sorte de médication de schock par l'intermédiaire de l'organisme puisse avoir des effets tant soit peu inconstants.

Et nous touchons ici au principe nouveau de cet agent thérapeutique de valeur antiseptique nulle alors que l'antiseptie spécifique était jusqu'ici la base du domaine de la chimiothérapie. Ce défaut même du chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine agrandit singulièrement les horizons de ce domaine.

**V. LA PLEURÉSIE PURULENTE
A STREPTOCOQUES.
SON TRAITEMENT MÉDICAL.
QUELQUES OBSERVATIONS TRAITÉES
PAR LE CHLORHYDRATE.**

Nous allons citer quelques cas de pleurésie purulente observés au cours de cette fin d'hiver 1935-1936, parmi de jeunes soldats faisant leur service, où l'administration du colorant azoïque a donné de bons résultats.

Auparavant, il est bon que nous rappelions brièvement à quelle maladie nous avons affaire, son étiologie, son évolution : nous insisterons un peu plus sur la partie qui nous intéresse, son traitement.

Etiologie. — Trois causes dominant classiquement. l'étiologie de la pleurésie purulente à streptocoques :

a. l'infection puerpérale,

b. une maladie générale dont le streptocoque est l'agent d'infection secondaire (scarlatine, grippe, diphtérie) ;

c. les affections causées le plus souvent par le streptocoque (érysipèle, angine, otite, etc.).

Celle qui nous occupe ici et qui frappe un organisme intact et jeune peut parfaitement être considérée comme une complication d'ordre grippal.

Signes cliniques et diagnostic. — Il y a une seule manière de reconnaître une pleurésie purulente ; la ponction exploratrice.

Certes, l'examen du malade garde son importance. Assymétrie thoracique, immobilité relative d'un hémithorax, matité franche jusqu'à un niveau variable sont des signes communs à tous les épanchements pleuraux. Par contre, les signes stéthoscopiques sont loin d'avoir la régularité de ceux des pleurésies séro-fibrineuses.

Classiquement, on note la persistance du murmure vésiculaire, alors même que l'épanchement est abondant. On peut aussi entendre des bruits adventices variés, du gargouillement, des souffles caverneux. Tous ces signes, joints à la fièvre irrégulière, peuvent faire penser à une pleurésie purulente.

La *radioscopie* donne de précieux renseignements : niveau liquide à limite supérieure souvent floue.

• Dans les cas de pleurésies purulentes localisées, le diagnostic est encore plus difficile : *matité suspendue* des pleurésies interlobaires, irradiations douloureuses

dans l'épaule, hoquet, intensité de la dyspnée des pleurésies diaphragmatiques, signes de compression du médiastin des pleurésies médiastines, autant de signes d'interprétation fort délicate qui nous ramènent à l'examen radioscopique et à la ponction sous le contrôle des rayons.

« C'est donc à la ponction exploratrice qu'il faut « toujours revenir, elle est absolument indispensable » (Robert Chabrut).

Elle fait la preuve du diagnostic, elle renseigne sur le siège et la nature microbienne de l'épanchement. Elle dicte donc le pronostic et le traitement.

Dès que l'évolution d'une affection pulmonaire aiguë apparaît irrégulière, dès que les symptômes d'auscultation ne sont pas en rapport avec la fièvre, les frissons, l'état général, la ponction exploratrice s'impose.

Elle se pratique au maximum de la matité, ou au maximum du souffle s'il existe déjà.

En cas d'échec il ne faut pas craindre de la répéter au besoin sous l'écran radioscopique.

Lorsqu'on a posé le diagnostic de pleurésie purulente il faut encore essayer de préciser l'état du poumon sous-jacent. Ses meilleurs éléments d'appréciation en sont l'allure irrégulière de la fièvre, l'intensité de la dyspnée, les caractères et l'abondance de l'expectoration joints aux signes d'auscultation et à ceux

fournis par la radioscopie. On a distingué les *dyspnéïques bleus* cyanosés par le manque d'air dû aux lésions pulmonaires et *dyspnéïques blancs* dont la gêne respiratoire est d'ordre toxique par collection suppurée, sans lésion pulmonaire. « On ne saurait trop insister sur l'importance de cette évaluation des lésions pulmonaires. L'expérience désastreuse de l'épidémie de grippe de 1918 a surabondamment montré que ce sont elles qui conditionnent dans la plus large mesure le pronostic et qu'en tout cas il faut en tenir le plus grand compte pour poser les indications opératoires ».

Evolution. — Les pleurésies purulentes de la grande cavité évoluent dans le plus grand nombre des cas vers la mort soit rapidement par déplacement des organes et dyspnée progressive, soit dans un délai plus long par empyème, fistule pleuro-cutanée, pyo-pneumothorax et cachexie progressive.

Les pleurésies enkystées ont une tendance naturelle à s'évacuer par vomiques : la pleurésie purulente à streptotocoques, elle, fait rarement des vomiques ; la guérison ne se produit guère qu'après intervention chirurgicale.

Pour les classiques, la mort se produit dans 25 p. 100 des cas.

Pronostic très réservé.

Traitement. — Il y a encore peu d'années toute pleurésie purulente diagnostiquée devait être opérée d'urgence. L'opération étant la pleurotomie large : ouverture du thorax après résection d'une ou deux côtes, mise en place de deux drains. Seule une exception subsistait : la pleurésie à pneumocoque chez l'enfant surtout où les ponctions répétées suffisaient parfois à assurer la guérison.

Les résultats de cette méthode chirurgicale d'emblée ne furent pas brillants : les défauts de la méthode devinrent flagrants lors de l'épidémie de grippe de 1918, où, dans de nombreux cas, l'opération large et précoce, non seulement n'amenait pas la guérison, mais aggravait manifestement l'état des malades. On a compris cet échec déplorable en suivant les faits cliniques. Au début le malade a une infection pulmonaire habituellement diffuse, souvent bilatérale *dans le cas de pleuresie purulente grippale en particulier*, s'accompagnant d'abcès sous-corticaux et d'un épanchement réactionnel séreux ou trouble. A ce moment le pneumothorax opératoire est une chose grave chez un sujet à état général touché dont l'hématose est déjà gravement troublée.

Ce qu'il faut soigner chez ce malade à cette période *c'est le poumon*. Pas de pleurotomie chez un malade ayant une lésion pulmonaire encore aiguë.

Plus tard, les lésions pulmonaires se sont limitées et

atténuées, l'épanchement devenu plus franchement purulent s'est collecté en général à la partie postérieure et basse du thorax.

Le poumon guéri, ou en voie de guérison, n'est plus alors qu'au second plan. La pleurésie purulente enkystée est devenue un véritable abcès collecté de la plèvre, l'intervention se réduit en réalité à une simple incision d'abcès.

C'est le moment idéal pour intervenir. Temporiser alors n'a que des inconvénients : la paroi d'enkystement va s'épaissir, l'évacuation trop tardive va laisser une poche qui n'aura plus tendance à s'effacer, d'où fistules pleurales persistantes de cure difficile. On voit que la cure opératoire d'une pleurésie purulente n'est plus une opération d'urgence. Elle se situe dans un temps qui doit être choisi en se basant sur l'évolution des lésions pulmonaires.

Ce temps capital du traitement appartient au médecin. C'est à lui de déterminer le moment précis de l'intervention. C'est de son traitement médical que dépend l'évolution et la guérison du pleurétique, l'idéal à attendre étant d'amener au chirurgien un malade ayant un simple abcès pleural collecté à inciser.

La difficulté restait justement jusqu'ici d'atteindre le plus rapidement possible cette phase chirurgicale, synonyme dans ces conditions de guérison.

La phase médicale, de beaucoup la plus importante malgré les tonicardiaques, malgré la ponction évacuatrice, la vaccinothérapie, la sérothérapie, malgré les injections modificatrices intra-pleurales se heurtait à de sérieuses difficultés.

Désormais, indépendamment des heureux cas qui, grâce à lui sont guéris sans intervention, le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine en déterminant une apyrexie rapide, en remontant nettement l'état général et réduisant les signes physiques et fonctionnels, apporte au traitement médical de la pleurésie purulente à streptocoques un nouvel atout d'importance.

Les auteurs précisent bien que certaines conditions comme le milieu épidémique aggravent énormément le pronostic (épidémie de grippe en particulier).

Dans ces cas-là, disent-ils, ne guériront que les malades qui auront triomphé de l'infection, chez lesquels le chirurgien n'incisera qu'un abcès.

Le colorant azoïque spécifique du streptocoque aura raison de cette infection, c'est pourquoi nous avons cru bon d'en faire justement l'application dans une collectivité de jeunes soldats en période grippale correspondant exactement à la période des complications.

Observation I

C., Louis, 22 ans.

25 *janvier*. — Pleurésie purulente à droite. Température, 40°4. Dyspnée.

La ponction ramène 250 cc. de liquide purulent à réaction cellulaire abondante avec prédominance de polynucléaires. Présence de nombreux streptocoques intra et extra-cellulaires.

26 *janvier*. — Nouvelle évacuatrice, 600. Température 39°8.

27 *janvier*. — L'épanchement malgré les deux ponctions remonte à hauteur de l'épine de l'omoplate. Chlorhydrate, 8 comprimés.

28 *janvier*. — Ponction 540 cc. Température, 39°6. Chlorhydrate, 8 comprimés.

29 *janvier*. — Amélioration. La hauteur de l'épanchement est abaissée nettement. Température, 38°6. Chlorhydrate, 8 comprimés.

30 *janvier*. — La température continue à descendre, 38°. Chlorhydrate, 8 comprimés.

31 *janvier*. — Evacuatrice, 500. Température, 38°. Chlorhydrate, 6 comprimés.

1^{er} *février*. — Mêmes signes pleuro-pulmonaires. La

température baisse à 37°6. Chlorhydrate, 4 comprimés.

2 février. — Température, 38°. Chlorhydrate, 4 comprimés.

3 février. — La température qui a baissé en oscillations atteint 37°3.

Le malade est évacué en vue du traitement chirurgical qui s'avéra efficace.

Observation II

P., Emile, 23 ans.

14 janvier. — Diagnostic de pleurésie purulente gauche. La ponction ramène quelques gouttes seulement d'un liquide puriforme séro-sanguinolent qui révèle, au laboratoire, des polynucléaires et des streptocoques.

Matité, égophonie, souffle de la partie moyenne du poumon gauche. Température, 38°5. Assez bon état général. Chlorhydrate, 8 comprimés.

17 janvier. — La température descend jusqu'à 37°5.

Radiographie. — Image de pleurésie gauche, le voile remonte à la hauteur du 6^e arc postérieur.

Les signes d'auscultation demeurent. On continue la médication azoïque.

20 janvier. — Pouls, 84. Température, 37°. Toujours le souffle de la base gauche et la matité. Etat stationnaire malgré la chute de la température. Tachycardie. Asthénie.

Le malade reste sub-fébrile ensuite jusqu'au 7 février, date à laquelle il est évacué pour être opéré.

Guérison satisfaisante par la suite.

Observation III

G., Paul, 23 ans.

22 janvier. — Signes de pleurésie consécutive à une congestion pleuro-pulmonaire de la base gauche. Température, 39°. Ponction, 80 cc. de liquide trouble légèrement hémorragique.

Réaction cellulaire peu abondante; polynucléaires, 60; lymphocytes, 36; mononucléaires, 4; pas de germes à l'examen direct.

23 janvier. — Température, 40°. Pouls, 138. Dyspnée.

27 janvier. — La température reste autour de 39°. Signes stationnaires. Malgré l'absence du streptocoque à l'examen direct on traite cette pleurésie purulente par le colorant azoïque (8 comprimés).

1^{er} février. — La température commence à descendre, 38°. Chlorhydrate, 8 comprimés.

4 février. — Persistance des signes mais en

régression. Température, 37°9. Chlorhydrate, 6 comprimés.

7 février. — On a continué la médication azoïque. La température atteint 37°5.

Le malade est évacué en chirurgie.

Observation IV

S.J., Robert, 22 ans.

3 février. — Signes de pleurésie gauche. Température, 39°5. Ponction exploratrice négative.

4 février. — Le point de côté est plus violent. Très légère dyspnée. Apparition du souffle pleurétique. Ponction exploratrice négative. Température, 39°5.

5 février. — Souffle. Pectoriloquie. Œgophonie. Température, 39°. Matité. Abolition des vibrations. Ponction positive, 200 cc. d'un liquide citrin un peu trouble.

6 février. — Une nouvelle ponction ramène 360 cc. d'un liquide séro-purulent.

Examen de laboratoire : liquide citrin, séro-fibrineux et séro-purulent. Réaction cellulaire de moyenne intensité. Présence de streptocoques en majorité en courtes chaînettes. Chlorhydrate, 8 comprimés.

7 février. — La température est à 38°8. L'état général s'améliore. On continue le chlorhydrate à la dose de 8 comprimés.

8 février. — Température, 37°7.

10 février. — Température, 37°4.

Les signes d'auscultation sont les mêmes, mais l'état général est nettement amélioré, le malade pourra être évacué dans de bonnes conditions.

Observation V

Cas intéressant où l'on a pu noter la disparition des streptocoques après l'administration du colorant azoïque.

N., Louis, 23 ans.

27 février. — Signes de pleurésie gauche, l'épanchement semble remonter à la moitié de l'hémithorax. (Percussion particulièrement douloureuse). Dyspnée avec polypnée très vive (60). Pas de toux, pas d'expectoration. Température, 40°5. Pouls 120. Sueurs abondantes. Etat général touché.

La ponction exploratrice ramène 200 cc. d'un liquide verdâtre et trouble.

Examen de laboratoire : liquide purulent. Réaction cellulaire assez abondante. Polynucléaires. Présence de streptocoques en chaînettes de longueur moyenne. On commence la médication azoïque.

28 février. — Température, 39°4. Pouls, 106. Le pouls est mieux frappé. La dyspnée persiste, battement des ailes du nez. On continue le chlorhydrate.

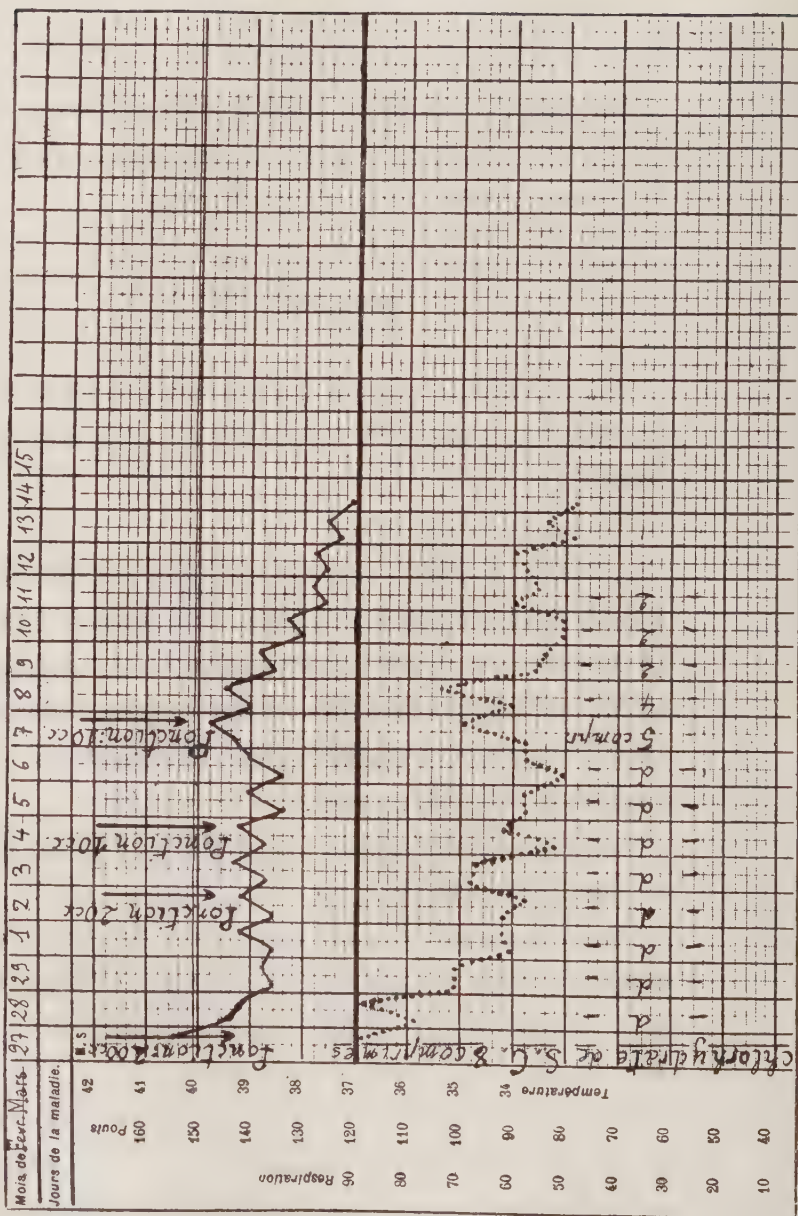
N° 209 A
DE LA NOMENCLATURE
GÉNÉRALE.

FEUILLE A TEMPÉRATURE.

général.

Nom et Prénoms: N. Louis Grade: 2^{em} classe Corps: _____

Service: 2^{em} Division Fievreux Salle: 1^{er} N° du lit: 17



29 février. — Température, 38°6. Pouls, 100. Amélioration générale. Dyspnée moins vive.

1^{er} mars. — Température, 38°6. Mêmes signes.

2 mars. — Température, 38°6. Pouls, 100.

Deuxième ponction : 20 cc. de liquide.

Laboratoire : Liquide légèrement trouble jaune d'or
Réaction cellulaire assez abondante. Cellules polynucléaires en majorité. Présence de streptocoques en *faible nombre*.

4 mars. — Température, 38°3. Pouls, 88. Légère amélioration de l'état général.

Troisième ponction : 10 cc. de liquide.

Laboratoire : liquide légèrement trouble, réaction cellulaire composée en majorité de polynucléaires. Présence de *très rares* streptocoques.

7 mars. — La température reste à 38°8. Le pouls à 90. Les signes généraux existent encore *mais* :

Quatrième ponction : 10 cc. de liquide.

Laboratoire : liquide séro-hématique. Réaction cellulaire *très accusée* presque exclusivement composée de polynucléaires. *Pas de germes*.

9 mars. — Signes très atténués. Température, 38°4. Pouls, 84°.

10 mars. — Température, 38°. Pouls, 80.

11 mars. — Amélioration nette. Température en décroissance, 37°5.

12 mars. — Etat général nettement amélioré. Température, 37°3. On arrête la médication.

Radioscopie : le sinus est comblé mais les côtes sont visibles et on n'aperçoit aucun niveau liquidien. On a donc une image de pleurésie ancienne alors que 7 jours auparavant la plèvre contenait encore du liquide.

Ce malade guérit parfaitement sans intervention chirurgicale (voir *la courbe*).

Observation VI

Cas très heureux de pleurésie purulente sans streptocoque à l'*examen direct*, traitée avec plein succès par l'azoïque I.

B., Léon, 22 ans.

2 mars. — Signes de pleurésie gauche.

La ponction exploratrice ramène 10 cc. d'un liquide trouble jaunâtre.

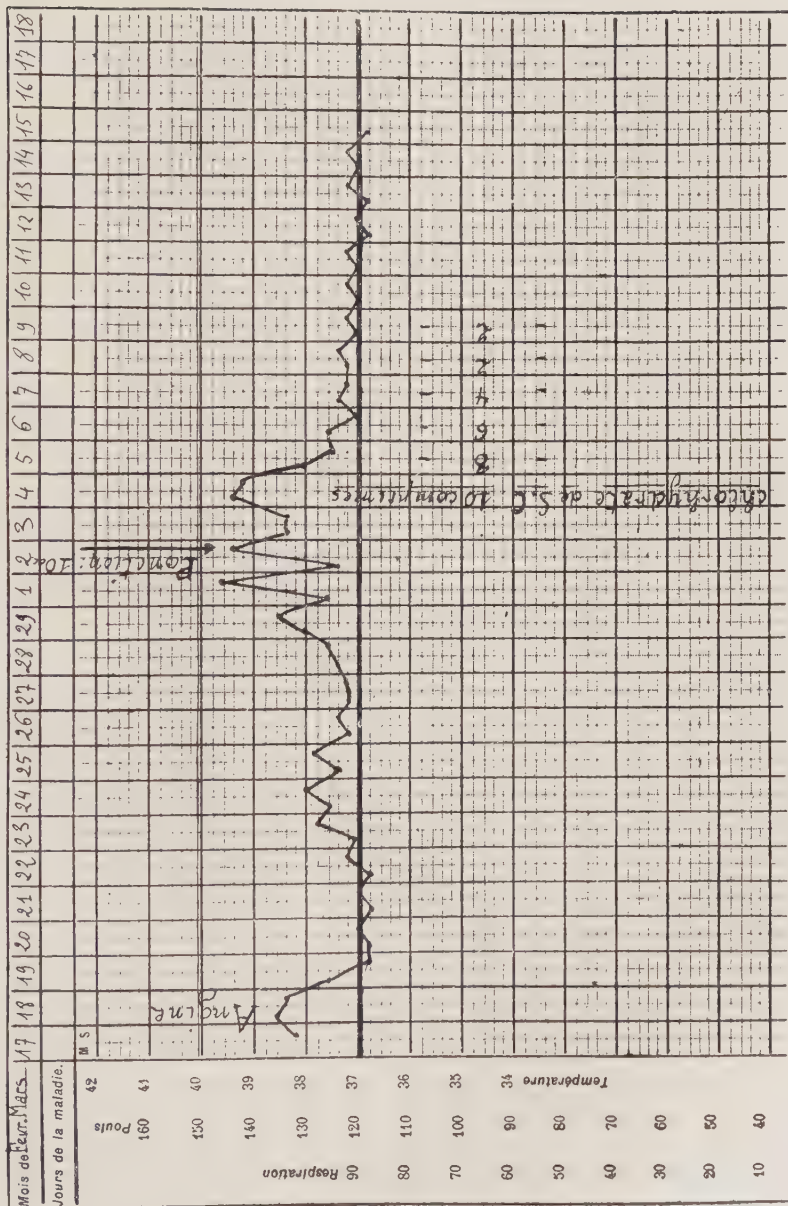
Laboratoire : Liquide purulent. Réaction cellulaire assez abondante. Prédominance de polynucléaires. Pas de germes à l'*examen direct*.

En raison de cette réaction purulente et de la courbe à oscillations du malade on entreprend le colorant azoïque bien que l'on n'ait pas trouvé de streptocoques à l'*examen direct*.

On a l'heureuse surprise de constater en même temps que l'amélioration des signes d'auscultation, la chute de température suivante :

FEUILLE A TEMPÉRATURE.

Nom et Prénoms: B... Léon Grade: 2^{em} classe Corps: _____
 Service: 2^{em} Division Fievreux Salle: 6 N° du lit: 6



Le 1^{er} mars. — 39°6.

Le 2 mars. — 39°3.

Le 3 mars. — 38°5.

Le 4 mars. — 39°4. On débute par 10 comprimés de chlorhydrate.

Le 5 mars. — 38° le matin, 37°5, le soir. 8 comprimés.

Le 6 mars. — 37°6 le matin, 37°2 le soir. 6 comprimés.

Le 7 mars. — 37°. Etat général très satisfaisant. 6 comprimés.

Le 9 mars. — Apyrexie. La malade a réagi au traitement par une légère diarrhée qui a duré 24 h. (3 selles).

Le 11 mars. — Amélioration totale. Apyrexie. Sommeil et appétit normaux.

Entre directement en période de convalescence. (voir la courbe).

Observation VII

S., Jean, 22 ans.

16 février. — Malade hospitalisé pour bronchite et angine, fait une brusque ascension à 41°2. Etat pleuro-pulmonaire gauche sans signes nets.

19 février. — Conserve un état sérieux. Température oscillant entre 40° et 40°6. Pouls 87, un peu faible. Point de côté à droite. Oligurie. Traces d'albumine.

21 février. — L'état reste grave. Submatité de la base droite. Température, 40°2.

22 février. — La ponction exploratrice ramène 4 cc. d'un liquide sanguinolent.

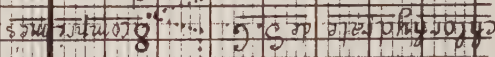
24 février. — Le laboratoire a révélé dans le liquide pleural sanguinolent une réaction cellulaire très faible et mixte et la présence de nombreux *streptocoques*. La température ne descend pas au-dessous de 39°3. L'état reste très grave. Muguet. On commence la médication azoïque (un peu tardivement comme on peut s'en rendre compte par l'observation).

27 février. — L'état reste stationnaire. La matité remonte à la hauteur de l'épine de l'omoplate. Les vibrations ne passent que dans le tiers supérieur du champ pulmonaire. Température, 39°5. Pouls, 88.

29 février. — Nuit meilleure. Première chute de température, 38°4. Atténuation des signes physiques et généraux.

3 mars. — Température, 37°8. La courbe descend progressivement en lysis. On note une amélioration nette.

5 mars. — Température, 37°5. Pouls, 70. Signes pulmonaires aigus en régression. Apparition des frottements pleuraux. L'état général est satisfaisant. Il est absolument net que la température n'a commencé à décroître que du jour où l'on a commencé le chlorhydrate.



Au bout de 10 jours de traitement on est parvenu à un résultat heureux chez un malade dont la température n'a pas descendu au-dessous de 39° pendant 10 jours et dont l'état par suite de l'intensité des signes généraux a été jugé désespéré pendant 48 h. (voir *la courbe*). De plus ce malade complètement guéri 15 jours après la défervescence n'aura pas besoin de subir le traitement chirurgical.

VI. POSOLOGIE

Le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine s'administre en comprimés de 0 gr. 25 ou en solution injectable aqueuse à 0, 50 % du sel disodique de l'acide 4, sulfamido-phényl azonaphtol 1 acétylamino 7 disulfonique 3 — 6, par ampoules de 20 cc. réservées à la voie intra-veineuse, soit 10 cgr. de substance active par ampoule.

Le comprimé suffit dans la majorité des cas. L'injection intra-veineuse qui peut provoquer un *shock* est à réserver dans les cas d'urgence.

Dans les pleurésies purulentes relatées plus haut nous avons donné une moyenne de 8 comprimés par jour comme dose d'attaque pour diminuer rapidement dès que la fièvre baissait.

Nous pensons néanmoins qu'il est préférable de débiter par 12 ou 10 comprimés, de ne pas diminuer les doses tant que persistent les signes, de ne jamais cesser brusquement la médication, et, la température étant revenue à la normale, de continuer à doses décroissantes pendant 8 à 10 jours.

L'administration de l'azoïque amène la coloration des urines en jaune rouge. A doses fortes ou prolongées il donne à la peau une coloration faiblement orangée qui disparaît quelques jours après la cessation du traitement.

Contre-indications. — Il peut déterminer chez certains sujets, soit des vomissements, soit, plus souvent, de la diarrhée sans caractère de gravité.

Il n'y a pas jusqu'ici de contre-indication à l'emploi du colorant azoïque.

En particulier, il n'influe pas défavorablement sur la néphrite.

Parmi les 142 malades érysipélateux traités dans le service de M. le Professeur Lemierre à l'hôpital Claude-Bernard, il n'y en a pas un dont le chiffre de l'urée sanguine ne soit pas resté normal.

Le chlorhydrate n'a pas d'action nuisible sur le sang, le rein, l'appareil cardio-vasculaire.

CONCLUSIONS

Nous venons de présenter quelques cas de pleurésies purulentes à streptocoques heureusement traitées par le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine.

Nous rappelons également trois cas particulièrement intéressants cités par Léon Tixier et Marcel Eck dans une communication faite à la Société de Pédiatrie de Paris en octobre 1935.

Cette brève étude sur cette nouvelle forme de la chimiothérapie n'est pas exempte de critiques :

Tout d'abord il a été question surtout du traitement médical de la pleurésie purulente : par conséquent on ne peut dire dans certaines observations qu'il s'agisse de guérison véritable. Le chlorhydrate n'a été dans ces cas que l'adjuvant permettant au malade d'affronter dans de bonnes conditions (état général satisfaisant, apyrexie) le traitement chirurgical.

De plus, l'expérimentation a bien prouvé les insuccès parfois de l'azoïque lorsqu'est intervenu le facteur nombre des éléments microbiens dans la lutte du germe pathogène contre le complexe « organisme-médicament ».

A notre avis les critiques formulables actuellement n'entament pas la valeur du chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine.

Le colorant azoïque, bien qu'il ait été employé avec succès dans des staphylococcies reste un spécifique du streptocoque; cet ennemi redoutable de notre organisme (Le germe bon à tout faire de Peter).

Il est donc naturel que nous nous passionions pour un médicament capable de combattre la septicémie streptococcique, l'érysipèle, la septicémie puerpérale, la pleurésie purulente et toutes les affections chirurgicales à streptocoques.

Le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine devient l'arme du médecin autant que celle du chirurgien.

Il a provoqué déjà bien des heureuses surprises.

Dans la communication de Léon Tixier nous lisons :

« Le 29 juin 1935 j'étais appelé à voir de toute
« urgence à Manchester, un jeune Français de 20 ans
« atteint depuis 10 jours d'une angine ulcéro-mem-
« braneuse à streptocoques. Ce jeune homme faisait
« un stage à l'Ecole de papeterie de cette ville,
« son état général était lamentable et il était considéré
« comme perdu par nos confrères anglais. Très
« impressionné par l'évolution des pleurésies à strep-
« tocoques, je me proposais d'essayer dans ce cas
« quasi désespéré le colorant azoïque.

« Je rentrais à Paris par les voies les plus rapides.

« L'avion de Londres me déposait au Bourget le
« 1^{er} juillet à 11 heures. Il ne fallait pas songer à
« passer par les voies régulières par faire parvenir
« le médicament à Manchester, en raison des formali-
« tés administratives. J'envoyai l'un de mes fils,
« pilote aviateur au Bourget ; le précieux paquet fut
« remis à 13 h. 30 au pilote de Londres, celui-ci le
« remit au pilote de Manchester.

« Le soir même, le malade commençait son traite-
« ment. Alors que la température se maintenait à 40°
« depuis 10 jours, 12 heures après le début du traite-
« tement, la température était à 37°, elle remontait
« à 38° le soir, mais le surlendemain, l'état du jeune
« homme s'était entièrement modifié, il était conva-
« lescent et il rentrait guéri à Paris vers la mi-juillet.
« Inutile de dire l'étonnement émerveillé de nos
« confrères anglais devant un résultat aussi rapide
« et heureux qu'inattendu ».

Nous avons éprouvé exactement le même sentiment pour l'observation VII relatée ci-dessus où l'action de l'azoïque a été indéniable pour un cas aussi grave.

Nous nous trouvons en présence d'un médicament d'ingestion facile, n'ayant pas plus d'activité (en raison de son faible coefficient de diffusibilité) par la voie parentérale que par la voie buccale, capable de juguler des affections particulièrement sérieuses.

Le champ d'action du streptocoque n'a pas à

l'heure actuelle, de limites précises, c'est ce qui ajoute encore de l'intérêt à un spécifique du streptocoque.

Dans cet ordre d'idées il a déjà été tenté de l'employer dans la scarlatine (3 observations dont une satisfaisante). Léon Tixier recommande son essai dans les complications à streptocoques des scarlatines des services hospitaliers.

Bien des auteurs (Courmont, De Lavergne) ont décelé la présence du streptocoque dans la grippe. Andrieu note sur un effectif de 110 soldats grippés, 43 complications où il isole 23 fois le streptocoque hémolytique.

Il semble donc que les observations satisfaisantes déjà parues de pleurésies purulentes par Tixier, Eck et Labesse, d'érysipèle par Huguenin, de streptococcémie par Noyer, Dudognon et Labetoulle, de septicémie puerpérale par des Tureaux, ne soient que le début d'une liste ouverte.

Nous croyons sincèrement que le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine apporte, sans le résoudre entièrement, une première solution au problème angoissant de la chimiothérapie anti-infectieuse streptococcique.

Vu, le Doyen :
ROUSSY.

Vu, le Président,
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

du Chlorhydrate de Sulfamido-Chrysoïdine
($C^{12}H^{13}N^{15}O^2S$) HCl

- Causse.** — « Méningite purulente otogène à streptocoque hémolytique traitée par un colorant azoïque, guérison », (*Communication à la Presse Médicale* du 11 septembre 1935).
- Chambon et Sollier.** — « Septicémie médicale à streptocoque hémolytique, guérison rapide par le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine », *Société de Médecine de Nîmes*, 4 février 1936.
- des Tureaux.** — « Un cas d'infection puerpérale guéri après administration du chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine », (*Communication à la Gazette Médicale du Limousin* de novembre 1935).
- Domagk (Géhrard).** — « Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes » (*Deutsch med. Woschenchrift*, n° 7, 1935).
- Gmêlin (L.).** — « Chimiothérapie de l'érysipèle à l'âge infantile », (*Munich med. Woschenchrift*, n° 6, 1935).
- Huguenin (Pierre).** — « Traitement de l'érysipèle par le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine », (*Travail de la clinique des maladies infectieuses*).
- Klee et Roemer (H.).** — « Le Prontosil dans les maladies streptococciques », (*Deutsch. med. Woschenchrift*, 1935, n° 7).
- Labesse (André).** — « Le traitement des affections à streptocoques par le chlorhydrate de sulfamido-chrysodïine », (*Communication à la Gazette Médicale du Limousin*, de novembre 1935).

Lacomme. — « Un cas grave d'infection du post-partum traité par le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine », (*Bulletin de la Société d'obstétrique et de gynécologie*, n° 7).

Le Jemtel. — « Fistule purulente de la fesse. Guérison par l'emploi de chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine », (*Mémoires de l'Académie de chirurgie*, t. 62, n° 5) séance du 12 février 1936).

Levaditi et Vaisman. — « Action curative et préventive du chlorhydrate de 4, sulfamido 2-4-diamino-azobenzène, dans l'infection streptococcique expérimentale », (*Bulletin de l'Académie des Sciences*, n° 20).

— « Action curative du chlorhydrate de 4-sulfamido-2, 4, diaminoazobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale », (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, n° 24, juin 1936).

Nitti et Bovet. — « Action du 4, sulfamido-2-4 diamino-benzol sur des infections streptococciques de la souris provoquées par des streptocoques d'origine humaine (*Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, 20 juillet 1935).

Noyer-Dudognon et Labetoulle. — « Streptococcémie traitée par le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine. Guérison », (*Communication à la Gazette Médicale du Limousin* de novembre 1935.)

Recknagel. — « Expériences avec le Prontosil », (*Munch. med. Wochenschrift*, 1935).

Schrang. — « Traitement des septicémies par le Prontosil », (*Munch. med. Wochenschrift*, 1935).

Schreus. — « Chimiothérapie de l'érysipèle et d'autres affections par le Prontosil », (*Deutsch med. Wochenschrift*, n° 7, 1935).

Sollier. — « Action remarquable du chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine dans quelques cas de streptococcémies et affections à streptocoques », (*Société de Médecine de Nîmes*, 4 février 1936).

Tixier (Léon) et Eck (Marcel). — « Trois cas de pleuséries purulentes à streptocoques guéris par l'ingestion de sulfamido chrysoïdine », *Communication faite à la Société de Pédiatrie de Paris*, en octobre 1935. Discussion : MM. Isaac Georges, Blechmann-Huc.

Worms et Daum. — « Les nouveaux traitements de l'érysipèle », (*Bulletin général de thérapeutique*, n° 7, 1935).

Imprimerie F. BOISSEAU, 34, rue du Taur. — TOULOUSE

